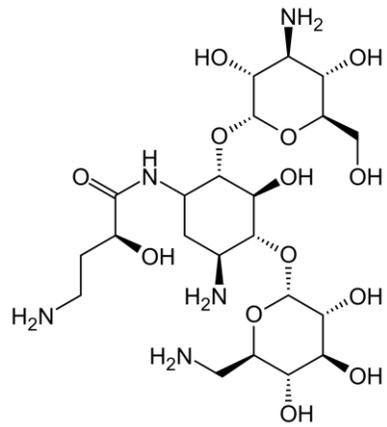


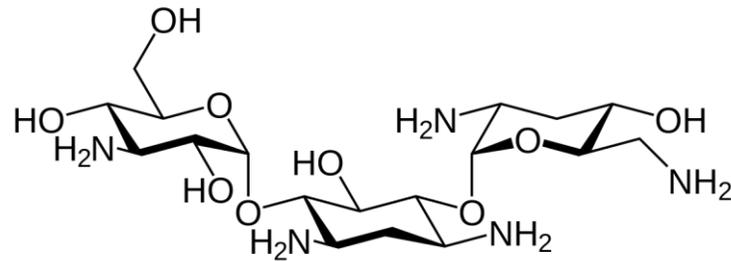


Glicopeptídeos, lipopeptídeos,  
polimixinas e aminoglicosídeos

# Aminoglicosídeos



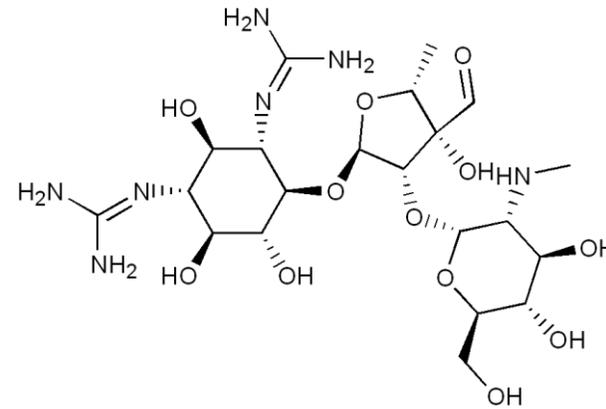
Amicacina



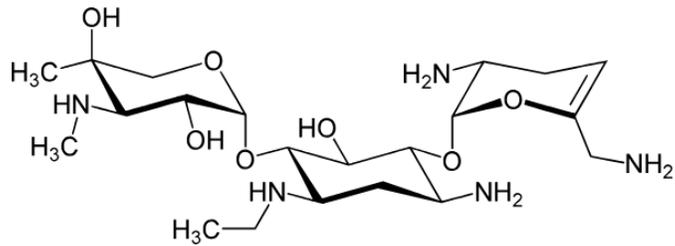
Tobramicina



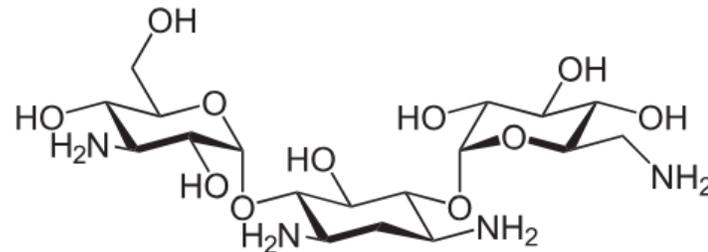
Gentamicina



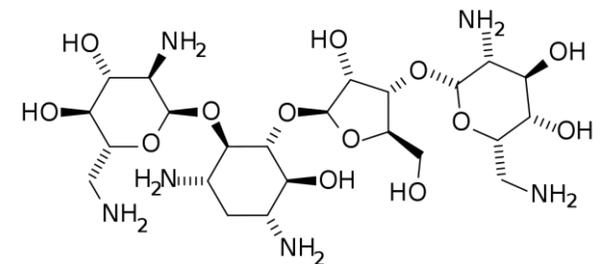
Estreptomicina



Netilmicina

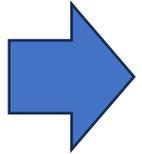


Canamicina



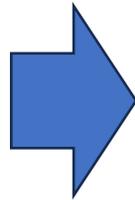
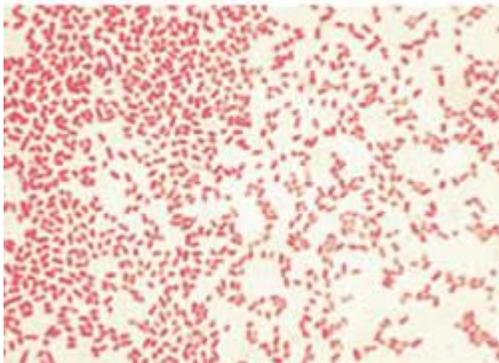
Neomicina

# Aminoglicosídeos

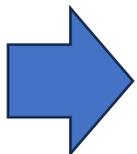


O papel dos aminoglicosídeos tem diminuído com a disponibilidade de fármacos alternativos

**Gram-negativas**



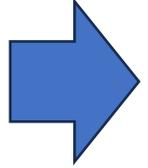
São agentes de espectro pouco amplo, cuja atividade se restringe aos microrganismos gram-negativos aeróbicos



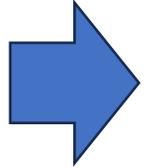
Em comparação aos demais antibióticos, estão entre os de maior toxicidade, principalmente quando utilizados por períodos prolongados



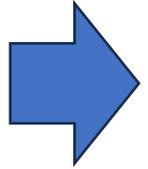
# Aminoglicosídeos



São tratamentos de primeira linha para um número muito limitado de infecções

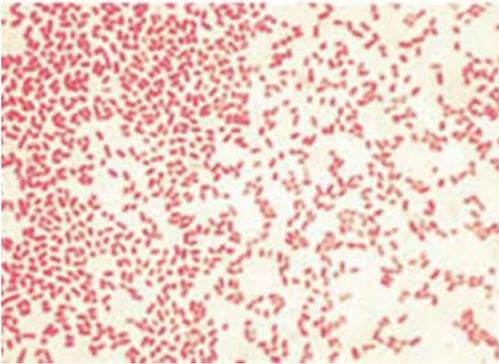


Portanto, devem ser utilizados de maneira moderada, optando-se por alternativas mais eficazes e menos tóxicas



Se necessário administrá-la, a duração da terapia deve ser a menor possível

## Gram-negativas



- São utilizados principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbicas gram-negativas

- São bactericidas inibidores da síntese proteica

- Esses agentes consistem em dois ou mais aminoácidos unidos por ligação glicosídica

São policátions, cuja polaridade é responsável por suas propriedades farmacocinéticas...



Nenhum deles é adequadamente absorvido após administração oral, as concentrações no LCR são inadequadas, e são excretados rapidamente pelos rins

Embora sejam fármacos importantes e amplamente utilizados, a sua grave toxicidade limita a sua utilidade

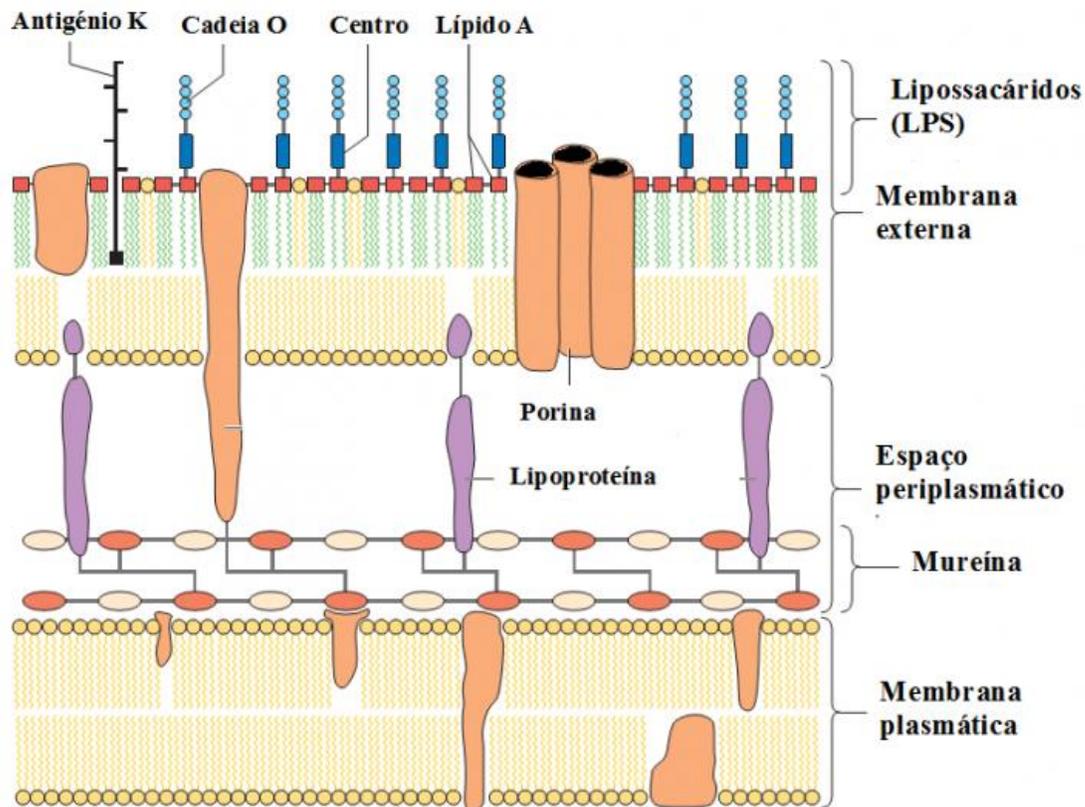
Mais notavelmente...



Nefrotoxicidade e ototoxicidade

## Mecanismo de ação

- Possuem rápida ação bactericida
- A destruição das bactérias é dependente da concentração: quanto maior a [ ], maior a taxa de destruição das bactérias



Difundem-se através dos canais aquosos formados pelas proteínas porinas na membrana externa das bactérias gram-negativas



O transporte dos aminoglicosídeos através da membrana plasmática (interna) é dependente de energia



Portanto, a atividade antimicrobiana dos aminoglicosídeos é acentuadamente reduzida no ambiente anaeróbio de um abscesso

Uma vez dentro da célula, os aminoglicosídeos interferem na síntese de proteínas



Levando a erros de leitura e terminação precoce da tradução do mRNA

# Mecanismo de ação

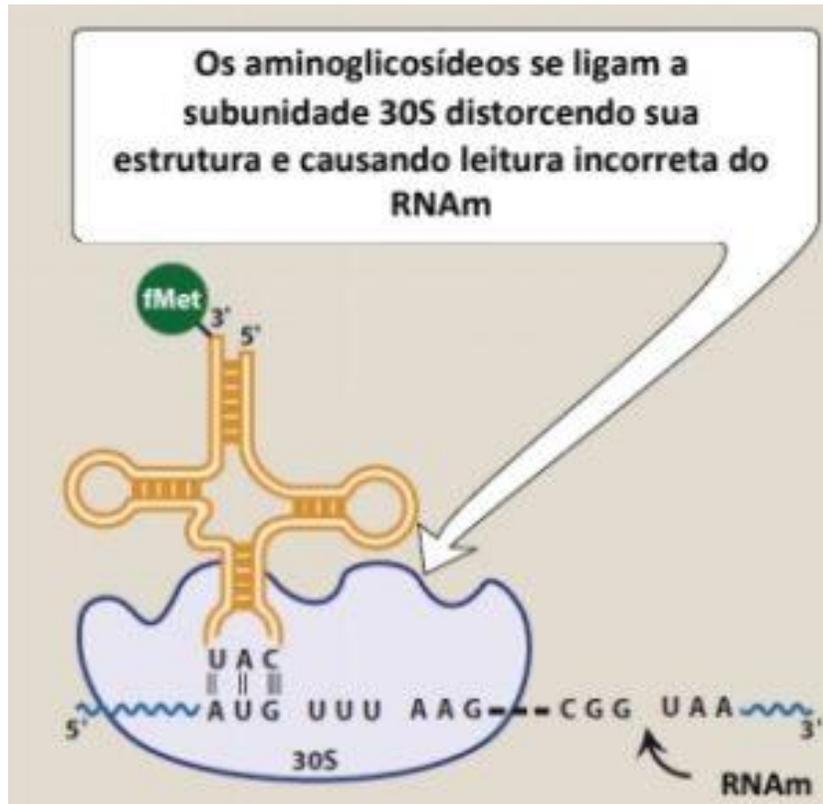
Inibem a síntese de proteínas



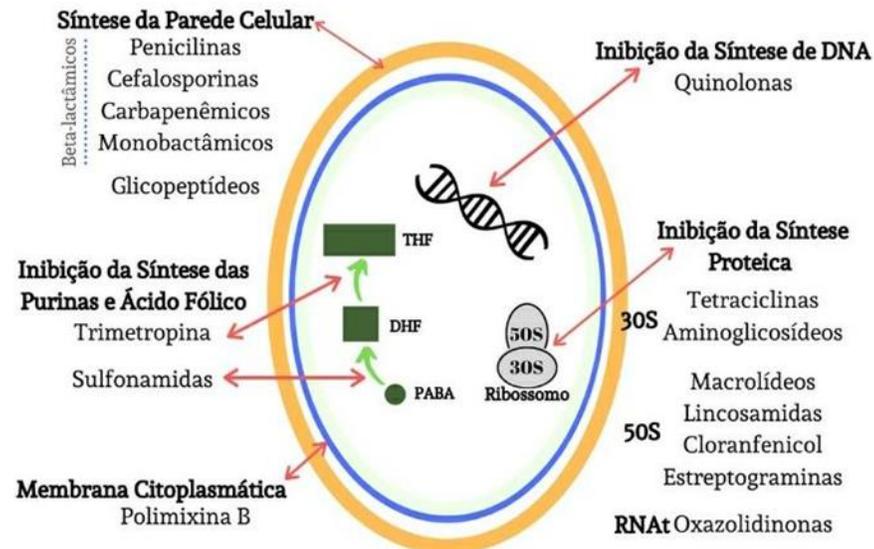
Através da ligação à subunidade ribossômica 30S



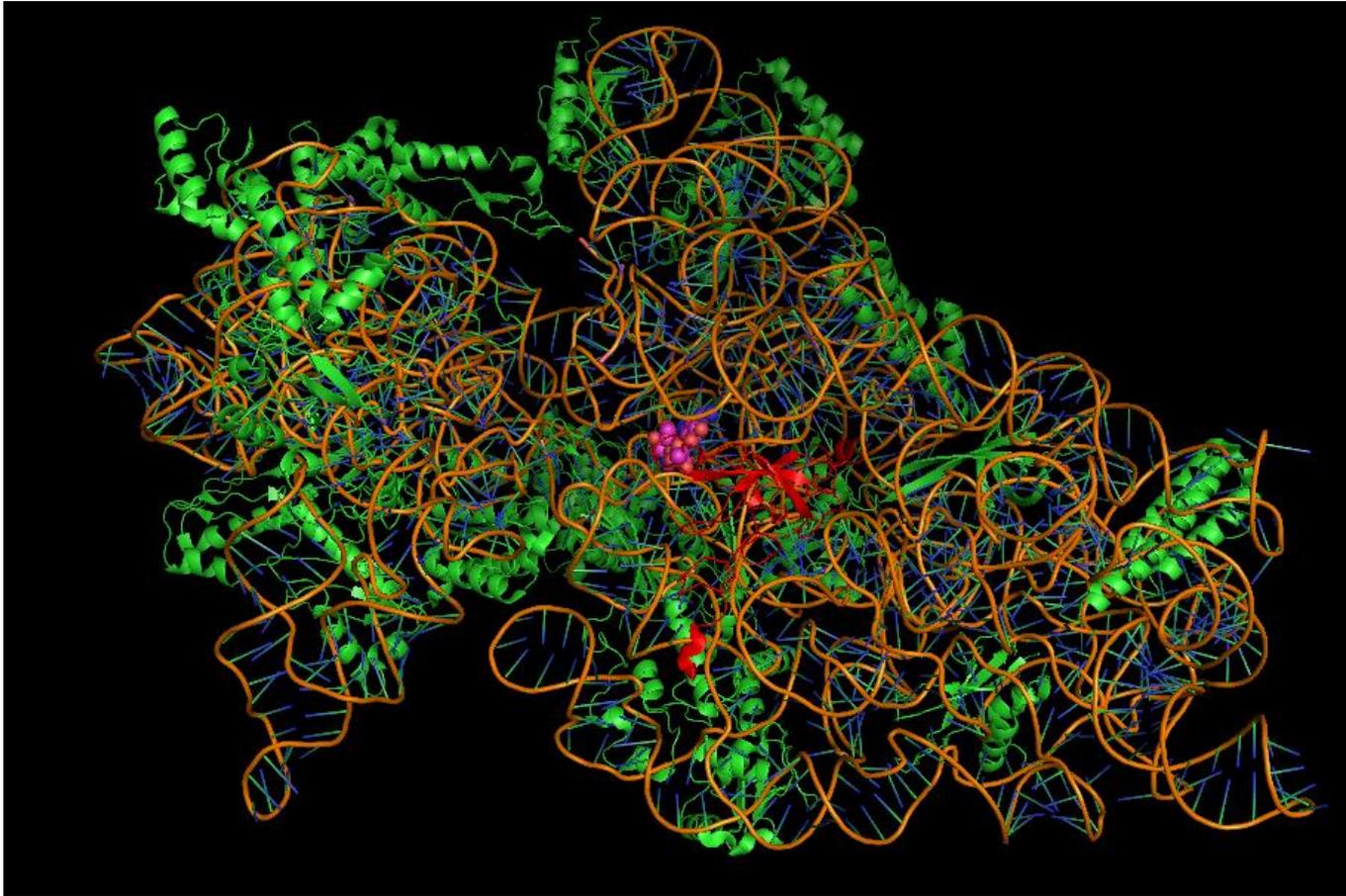
Gerando um erro na leitura do código genético durante a tradução



## Local de Ação ANTIBIÓTICOS

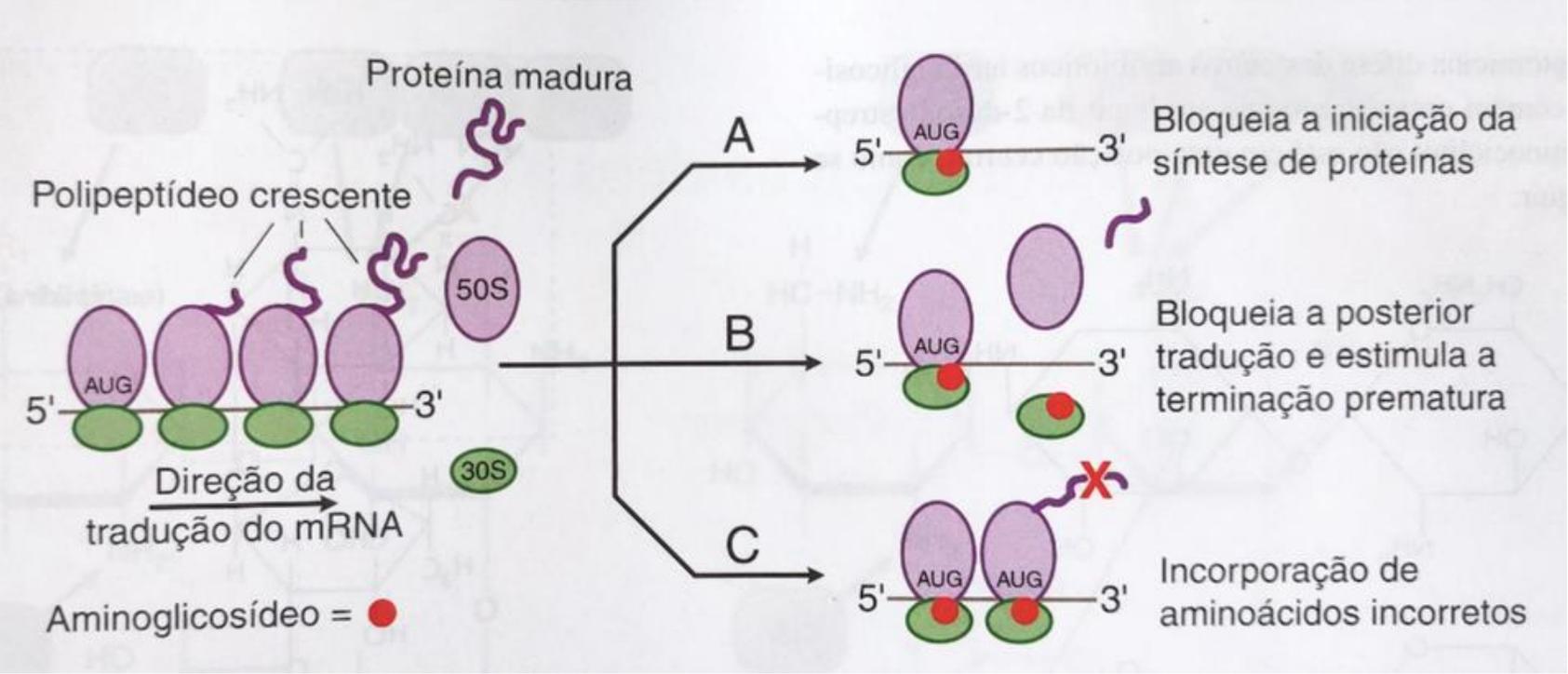


## Mecanismo de ação



Cristalografia por difração de raio-X, demonstrando a interação entre o fármaco aminoglicosídeo (roxo) e a subunidade 30S do ribossomo bacteriano

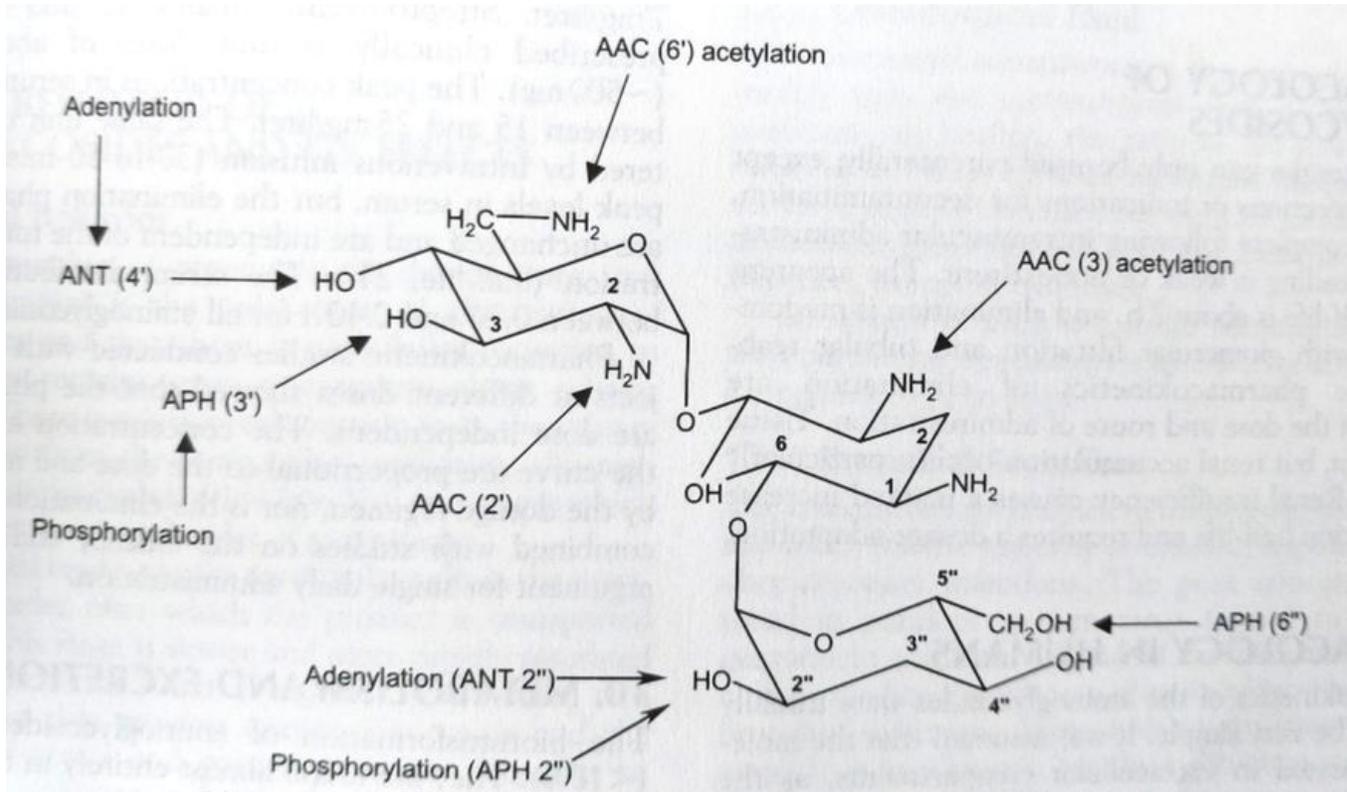
# Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos



## Resistência bacteriana aos aminoglicosídeos

- 1) Incapacidade dos fármacos penetrarem no interior da célula (mutação afetando o transporte ativo através da membrana citoplasmática);
- 2) Inativação do fármaco por enzimas microbianas;
- 3) Baixa afinidade de ligação fármaco-ribossomo bacteriano.

As bactérias facultativas podem tornar-se resistentes quando crescem em condições anaeróbias, pois o transporte é um processo ativo que depende de oxigênio

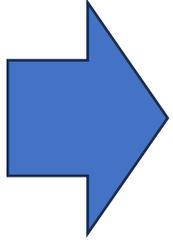


A resistência à gentamicina pode ser decorrente de enzima inativadora de aminoglicosídeos sintetizada pela bactéria

A inativação do fármaco é o mecanismo mais comum de resistência microbiana adquirida aos aminoglicosídeos



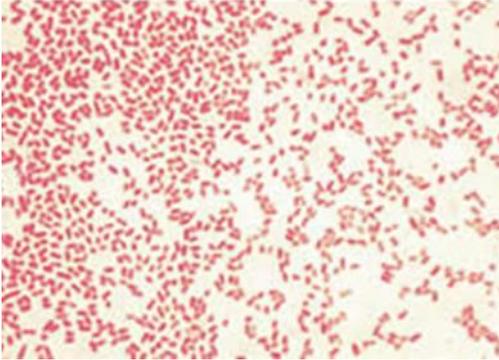
Inativação por acetilação, fosforilação e adenilação de grupos hidroxilas ou amino específicos



As cepas resistentes à gentamicina poderão ser sensíveis à estreptomicina, devido às diferenças estruturais entre a estreptomicina e os demais aminoglicosídeos

## Espectro antimicrobiano dos aminoglicosídeos

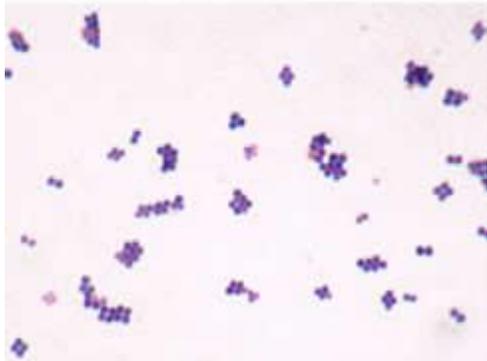
### Gram-negativas



- Gentamicina, tobramicina, Canamicina, netilmicina e ampicacina: eficazes contra bacilos gram-negativos aeróbicos
- Os bacilos gram-negativos variam quanto à sua sensibilidade aos aminoglicosídeos
- Muitos bacilos gram-negativos são resistentes à gentamicina e tobramicina devido à presença de enzimas inativadoras mediadas por plasmídeos
- Os aminoglicosídeos apresentam **pouca atividade** contra microrganismos anaeróbios ou bactérias facultativas sob condições anaeróbias

## Espectro antimicrobiano dos aminoglicosídeos

### Gram-positivas



A sua ação é limitada contra a maioria das bactérias gram-positivas



E não devem ser usados como agentes isolados no tratamento de infecções causadas por bactérias

Combinação Aminoglicosídeo + Penicilina ou Vancomicina (agente ativo na parede celular)



Efeito bactericida sinérgico *in vitro* (embora, clinicamente, isso ainda não esteja comprovado, salvo em algumas poucas infecções)

## Farmacocinética

- São cátions altamente polares, e, portanto, são pouco absorvidos no trato GI;
- Menos de 1% sofre absorção por via oral ou retal;
- Não são inativados no intestino e são eliminados nas fezes;
- Em caso de aplicação tópica em grandes feridas, queimaduras ou úlceras cutâneas por longos períodos, pode haver intoxicação, principalmente se houver insuficiência renal;
- São rapidamente absorvidos por injeção muscular.

## Farmacocinética

- Em virtude de sua natureza polar, não penetram na maioria das células, no SNC e no olho, e se distribuem fracamente pelo tecido adiposo;
- Ligação insignificante às proteínas plasmáticas (com exceção da estreptomicina);
- Concentrações alcançadas no LCR são subterapêuticas (embora possa chegar a 25% na presença de meningite, porém, ainda subterapêutico);
- Assim, a administração intratecal ou intraventricular tem sido utilizadas para atingir níveis terapêuticos;

## Farmacocinética

- São excretados quase totalmente por filtração glomerular;
- Uma grande fração é excretada de forma inalterada;
- As meias-vidas plasmáticas são semelhantes, 2-3 h em pacientes com função renal normal;
- Existe uma relação linear entre a concentração de creatinina no plasma e a meia-vida de todos os aminoglicosídeos em pacientes com comprometimento moderado da função renal

**Quadro 54-2****Algoritmo para a redução da dose de aminoglicosídeos baseado na depuração de creatinina calculada**

DEPURAÇÃO DE CREATININA (mL/min)	% DA DOSE MÁXIMA DIÁRIA*	FREQUÊNCIA DA DOSE
100	100	A cada 24 h
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	A cada 48 h
10	60	
< 10	40	

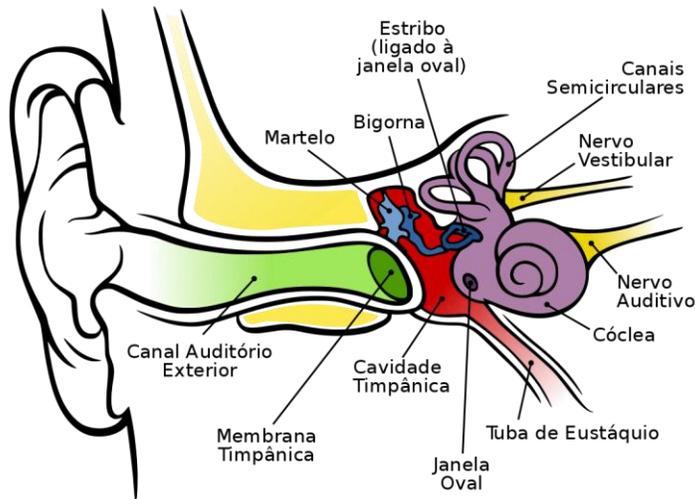
\*A dose máxima diária de adultos para ampicilina, canamicina e estreptomicina é de 15 mg/kg; para gentamicina e tobramicina, 5,5 mg/kg; e para netilmicina, 6,5 mg/kg.

## Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Todos os aminoglicosídeos têm o potencial de produzir toxicidade vestibular, coclear e renal reversíveis e irreversíveis



Esses efeitos adversos limitam o seu uso

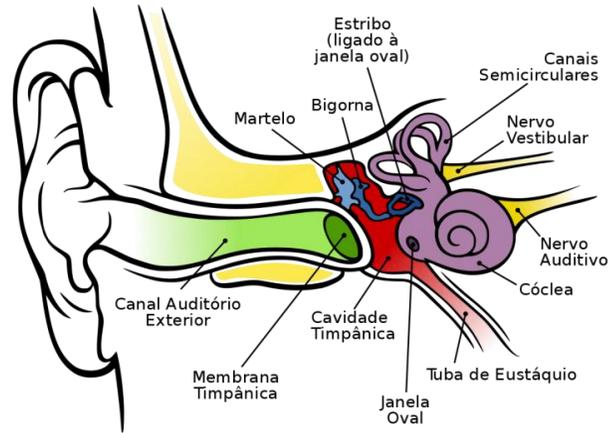


Ototoxicidade

- O mecanismo bioquímico da ototoxicidade não está bem elucidado
- É irreversível e resulta da destruição progressiva das células sensoriais vestibulares ou cocleares, que são altamente sensíveis aos danos causados pelos glicosídeos

Os resultados, normalmente irreversíveis, podem incluir vertigens, ataxia e perda de equilíbrio no caso de lesões vestibulares, e distúrbios auditivos ou surdez no caso de lesões na cóclea

# Efeitos adversos dos aminoglicosídeos



Ototoxicidade

Os resultados, normalmente irreversíveis

No caso de lesões vestibulares:

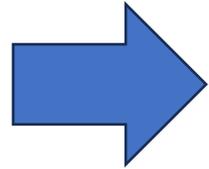
- Vertigens;
- Ataxia;
- Perda de equilíbrio.

No caso de lesões na cóclea:

- Distúrbios auditivos;
- Surdez.

## Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Como os sintomas iniciais podem ser reversíveis...



Os pacientes que recebem doses elevadas e/ou cursos prolongados de aminoglicosídeos, deverão ser monitorados à procura de ototoxicidade

## Efeitos adversos dos aminoglicosídeos



Nefrotoxicidade

- De 8-26% dos pacientes que recebem aminoglicosídeos por vários dias desenvolvem comprometimento renal leve



Que quase sempre é reversível

A nefrotoxicidade é decorrente do acúmulo e da retenção de aminoglicosídeos nas células tubulares proximais

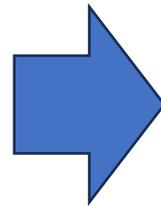
Os aminoglicosídeos inibem várias fosfolipases, ATPases e alteram a função das mitocôndrias e dos ribossomos

## Efeitos adversos dos aminoglicosídeos



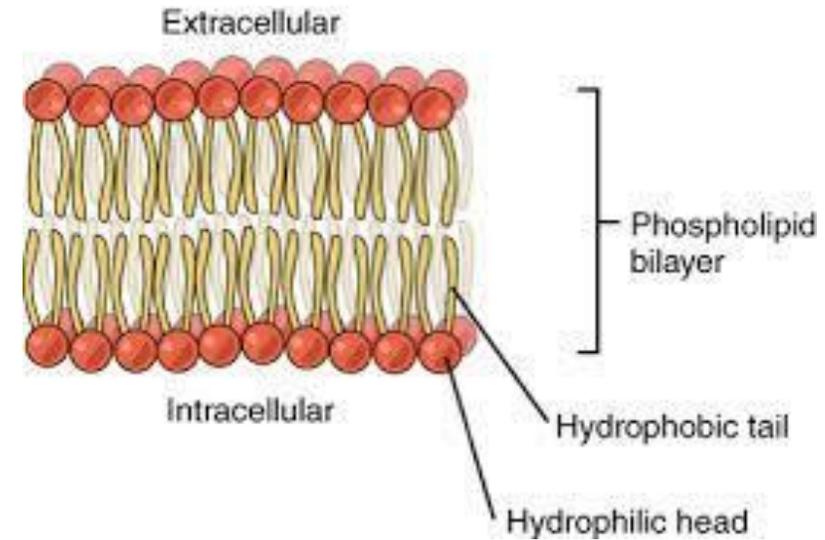
Nefrotoxicidade

- Por serem catiônicos, os aminoglicosídeos interagem com fosfolípides aniônicos



Podendo comprometer a síntese de lipídeos derivados da membrana, como prostaglandinas, por exemplo

- Além de alterarem a função das fosfolipases, que geram as prostaglandinas



## Efeitos adversos dos aminoglicosídeos



Nefrotoxicidade

A toxicidade se correlaciona com a quantidade de fármaco administrado

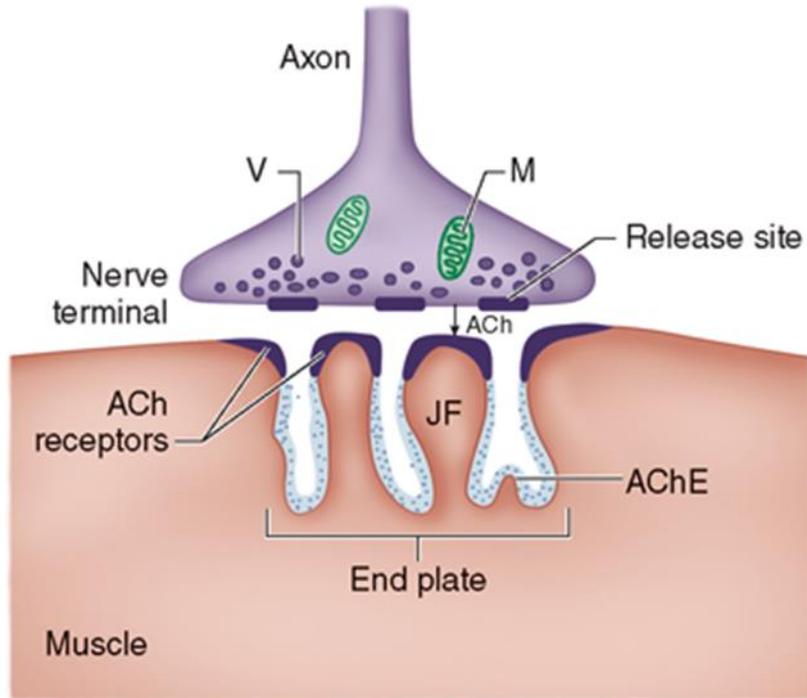
Assim, quanto maior a duração da terapia, maior a chance de toxicidade

Em animais, a infusão contínua é mais nefrotóxica do que a administração intermitente

Fatores que aumentam a susceptibilidade de nefrotoxicidade: idade avançada, insuficiência hepática, diabetes melito

# Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

## Bloqueio neuromuscular

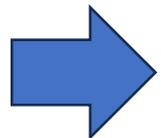


Uma reação tóxica incomum é o bloqueio neuromuscular agudo



Os pacientes com miastenia grave são particularmente susceptíveis ao bloqueio neuromuscular pelos aminoglicosídeos

**Mecanismo:** Inibem a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , inibindo a liberação de acetilcolina e reduzem a sensibilidade pós-sináptica ao neurotransmissor



Sais de  $\text{Ca}^{2+}$  e inibidores da acetilcolinesterase podem ajudar neste sentido

## Outros efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Possuem pouco potencial alérgico



Exantema



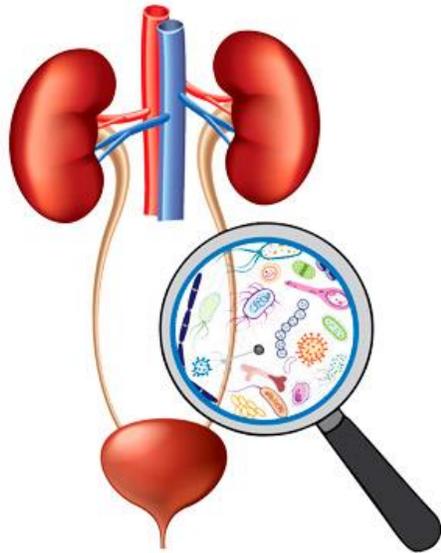
Anafilaxia



São incomuns



Gentamicina



Assim, o uso isolado de aminoglicosídeos ou em combinação com um  $\beta$ -lactâmico pode ser eficaz inicialmente...

## Indicações:

Infecções no trato urinário: Em geral, os aminoglicosídeos não são indicados para tratamento de infecções não complicadas do trato urinário

No entanto, como as cepas E. coli adquiriram resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, trimetoprima-sulfametoxazol e fluoroquinolonas....



O uso de aminoglicosídeos pode aumentar



Uma vez que o microrganismo foi isolado e testado quanto à sua sensibilidade à antibióticos, pode-se suspender o aminoglicosídeo e utilizar antibiótico menos tóxico

# Gentamicina

Indicações:



Pneumonia: Os microrganismos geralmente são sensíveis à antibióticos  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro, macrolídeos ou uma fluoroquinolona



Portanto, em geral, não há necessidade de aminoglicosídeos



Sua penetração é precária nos tecidos inflamados e a baixa [ ] de  $O_2$  e baixo pH interferem negativamente na atividade dos aminoglicosídeos

Pode-se utilizar um aminoglicosídeo em combinação com um  $\beta$ -lactâmico

Porém...



Se comprovado que o  $\beta$ -lactâmico é ativo contra o agente patogênico, não há benefício em dar continuidade ao tratamento com aminoglicosídeo

# Gentamicina

Indicações:



Meningite: A disponibilidade de cefalosporinas de 3ª geração reduziu a necessidade de aminoglicosídeos na maioria dos casos de meningite

Exceto...

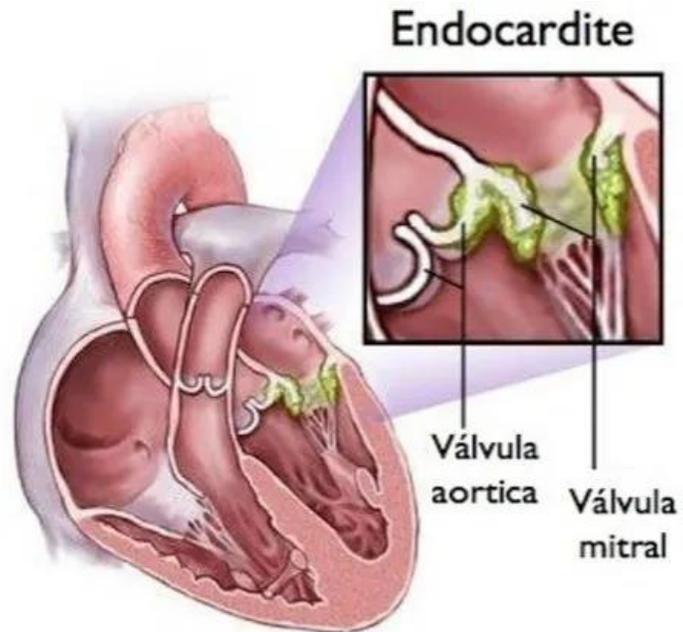
Para microrganismos gram-negativos que são resistentes aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos



Se houver necessidade, utiliza-se gentamicina intratecal ou intraventricular, 1 vez/dia

# Gentamicina

Indicações:



Endocardite bacteriana: Em casos de infecção por microrganismos gram-positivos, recomenda-se gentamicina em combinação com uma penicilina ou vancomicina

# Gentamicina

## Indicações:



Sepse: Quando a *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno potencial para pacientes febris com granulocitopenia, a inclusão de um aminoglicosídeo é recomendada

Se houver suspeita de uma infecção causada por um microrganismo resistente a múltiplos fármacos

E...

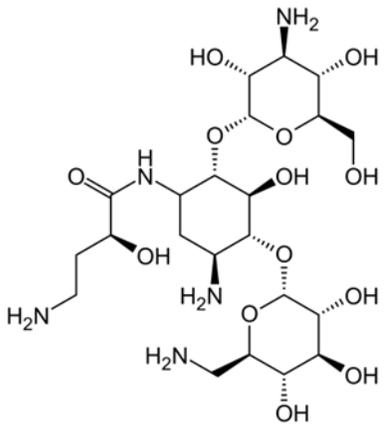
Sensível apenas a um aminoglicosídeo

Então...

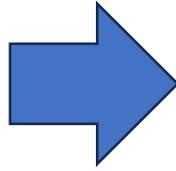
A adição deste pode ser recomendável



Porém, usar o aminoglicosídeo o menor tempo possível e de forma moderada, até que outras alternativas estejam disponíveis

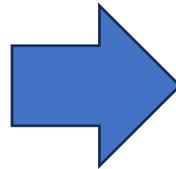


Amicacina

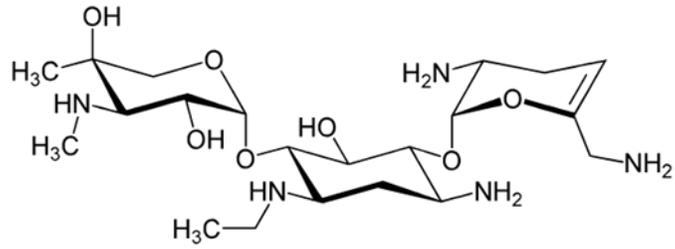


É o que tem o maior espectro de atividade antibacteriana

Em virtude de sua resistência a muitas enzimas inativadoras de aminoglicosídeos



A amicacina desempenha papel especial nos hospitais onde prevalecem microrganismos resistentes à gentamicina e tobramicina



Netilmicina

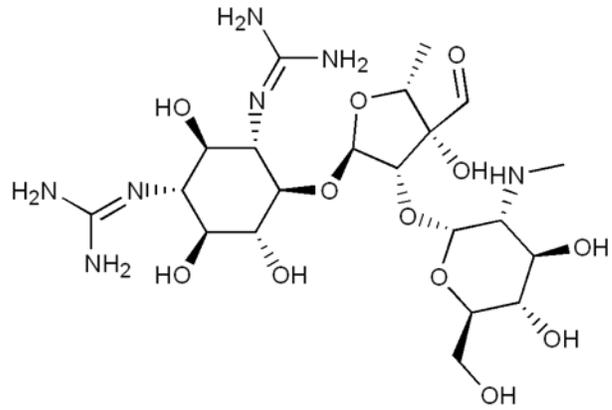


Assemelha-se à gentamicina e à tobramicina nas suas propriedades farmacocinéticas e doses

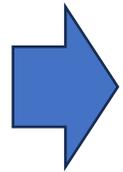
Assim como a ampicacina, a netilmicina não é metabolizada pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos

Portanto...

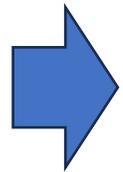
Pode ser ativa contra bactérias resistentes à gentamicina



Estreptomicina



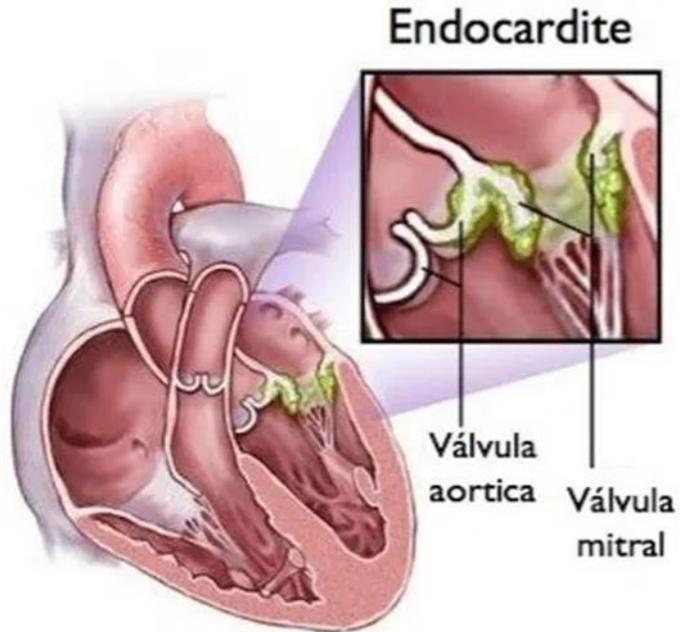
É utilizada no tratamento de certas infecções incomuns (tuberculose), geralmente em associação com outros antibióticos



Em geral, é menos ativa que os demais membros da classe contra bastonetes gram-negativos aeróbios, razão pela qual deixou de ser usada

# Estreptomina

Indicações:



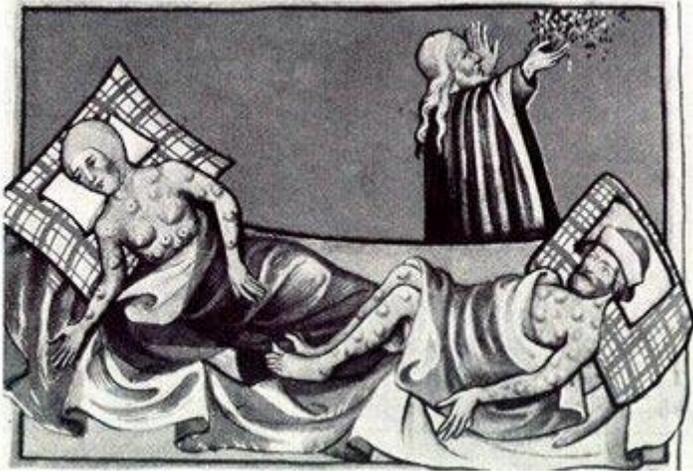
Endocardite bacteriana: A estreptomina, em combinação com a penicilina, possui efeito sinérgico contra cepas de enterococos, e vários estreptococos

A combinação de penicilina G e de estreptomina mostra-se eficaz para endocardite enterocócica



Porém, é indicada apenas quando a cepa for resistente à gentamicina e for demonstrada sensibilidade à estreptomina (pois a estreptomina é mais tóxica que a gentamicina)

## Estreptomicina



Peste: A estreptomicina se mostra eficaz no tratamento de todos os tipos de peste (bubônica, septicêmica e pneumônica)

A estreptomicina é um agente de segunda linha para o tratamento da tuberculose



E deve ser usada apenas em conjunto com um ou dois fármacos aos quais a cepa seja sensível

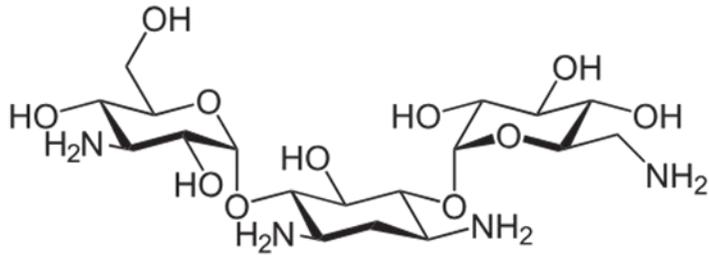
Porém...

A estreptomicina tem sido substituída pela gentamicina para a maioria das indicações

Pois...



A toxicidade da gentamicina é primariamente renal e reversível, enquanto a da estreptomicina é vestibular e irreversível.



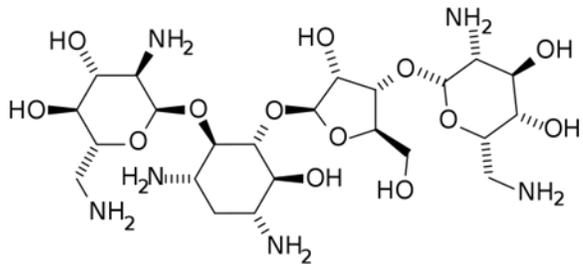
Canamicina

Seu uso declinou acentuadamente



Em virtude de seu espectro de atividade limitado em comparação com os demais aminoglicosídeos e também por estar entre os mais tóxicos

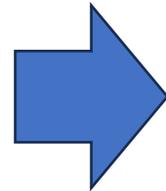
Não tem nenhuma vantagem terapêutica sobre a estreptomicina e a amicacina



Neomicina

- A neomicina é um antibiótico de amplo espectro
- Disponível para administração tópica e oral

Está disponível na forma de cremes, pomadas e outros produtos



Isoladamente ou em associação com polimixinas, outros antibióticos e corticosteróides

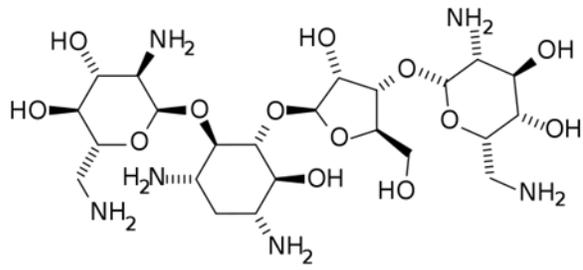


Utilizado em infecções da pele e das mucosas causadas por microrganismos sensíveis ao fármaco

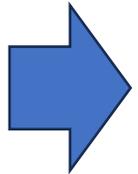


Incluem infecções associadas a queimaduras, feridas, úlceras e dermatoses infectadas

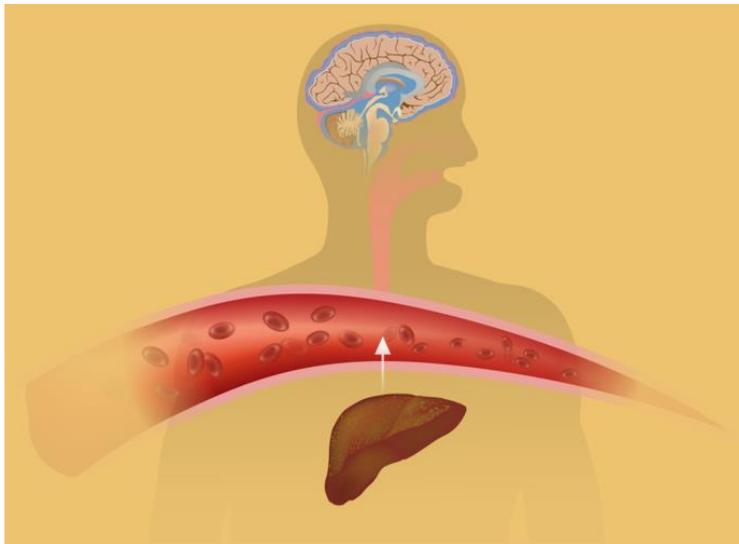




Neomicina



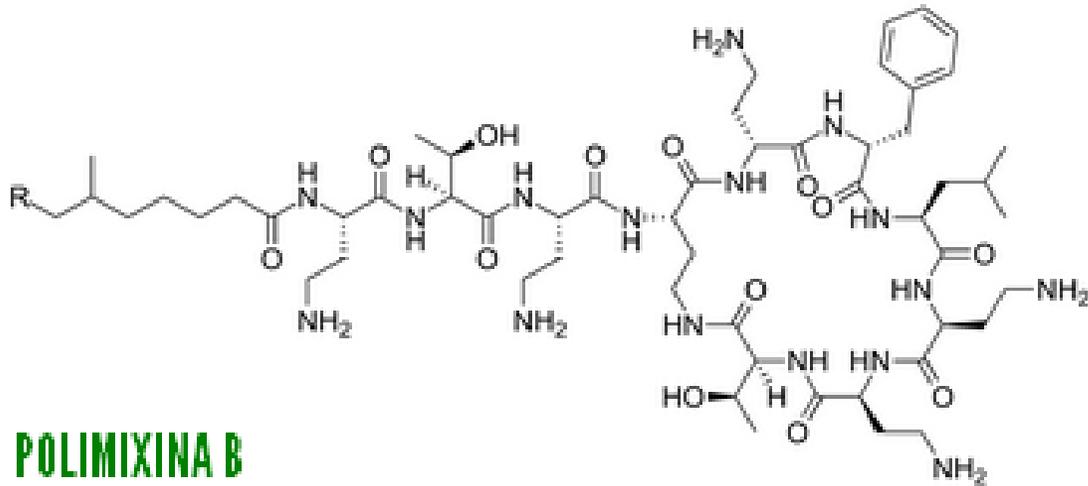
A administração oral pode ser feita para “preparação” do intestino para cirurgia



Para tratamento de encefalopatia hepática, doses orais podem ser administradas, contanto que o paciente não apresente disfunção renal (já que a neomicina é nefrotóxica)

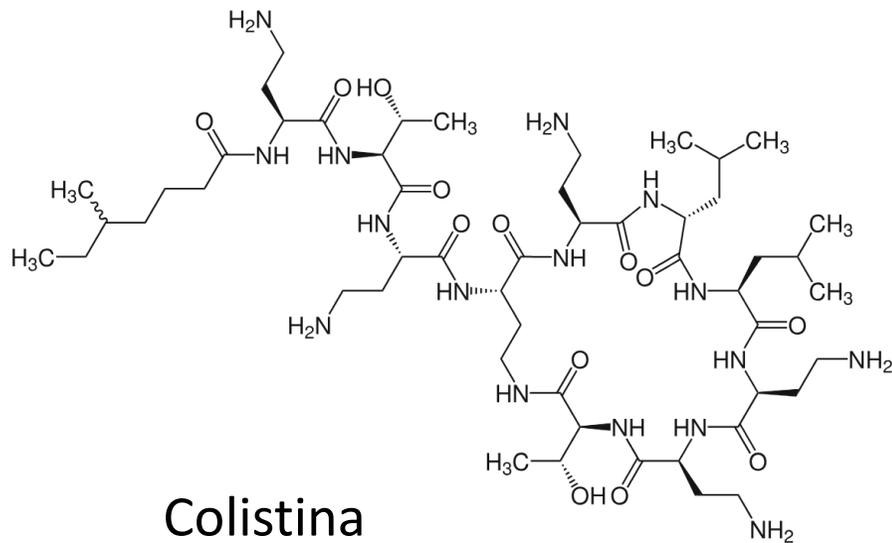
Polimixinas

As polimixinas foram descobertas em 1947



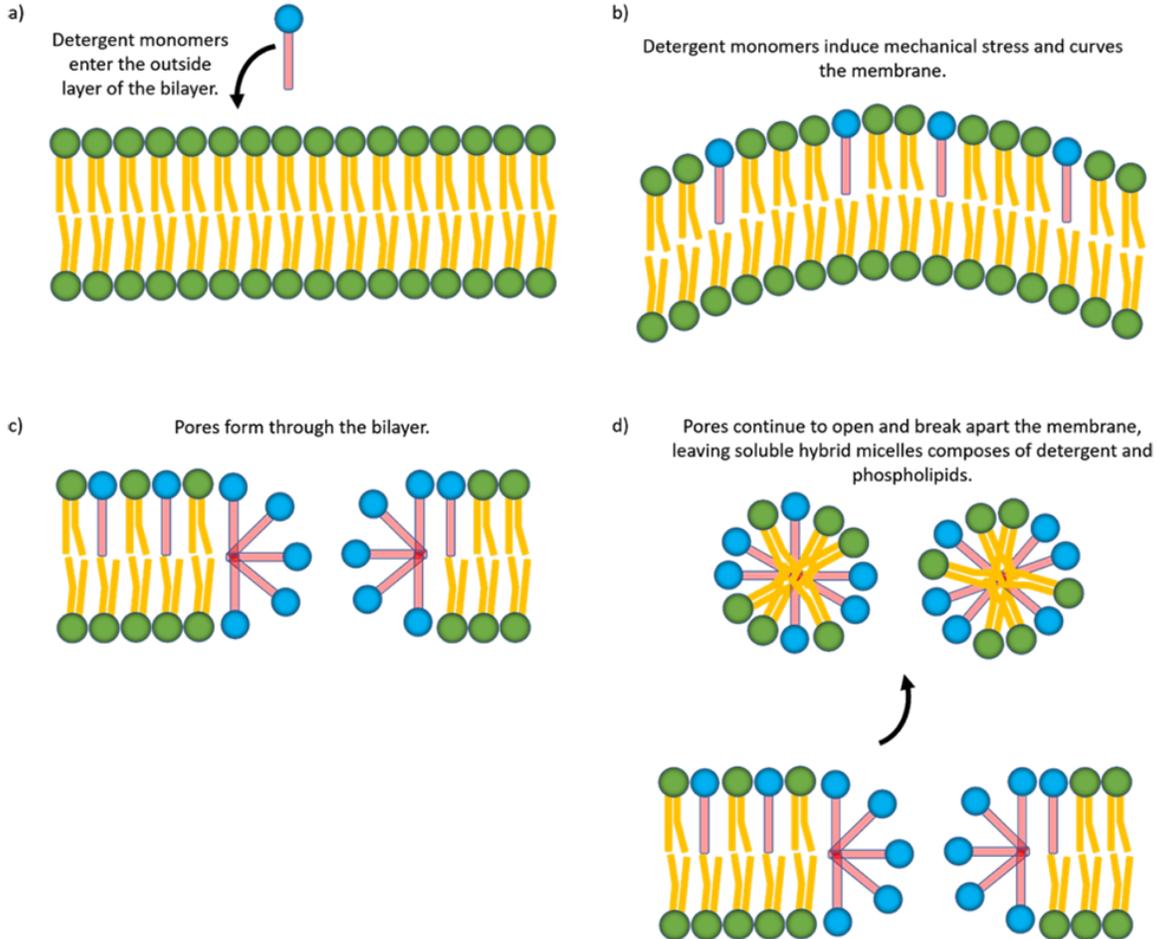
**POLIMIXINA B**

- São detergentes catiônicos;
- Peptídeos básicos relativamente simples;
- Massa molecular de aproximadamente 1.000 Da;
- As polimixinas B e E são estruturalmente semelhantes;
- Eles são produzidos na natureza por bactérias gram-positivas, como *Paenibacillus polymyxa*.

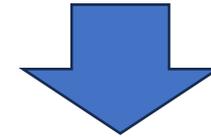


**Colistina  
(Polimixina E)**

# Mecanismo de ação



Agentes anfipáticos  
tensoativos

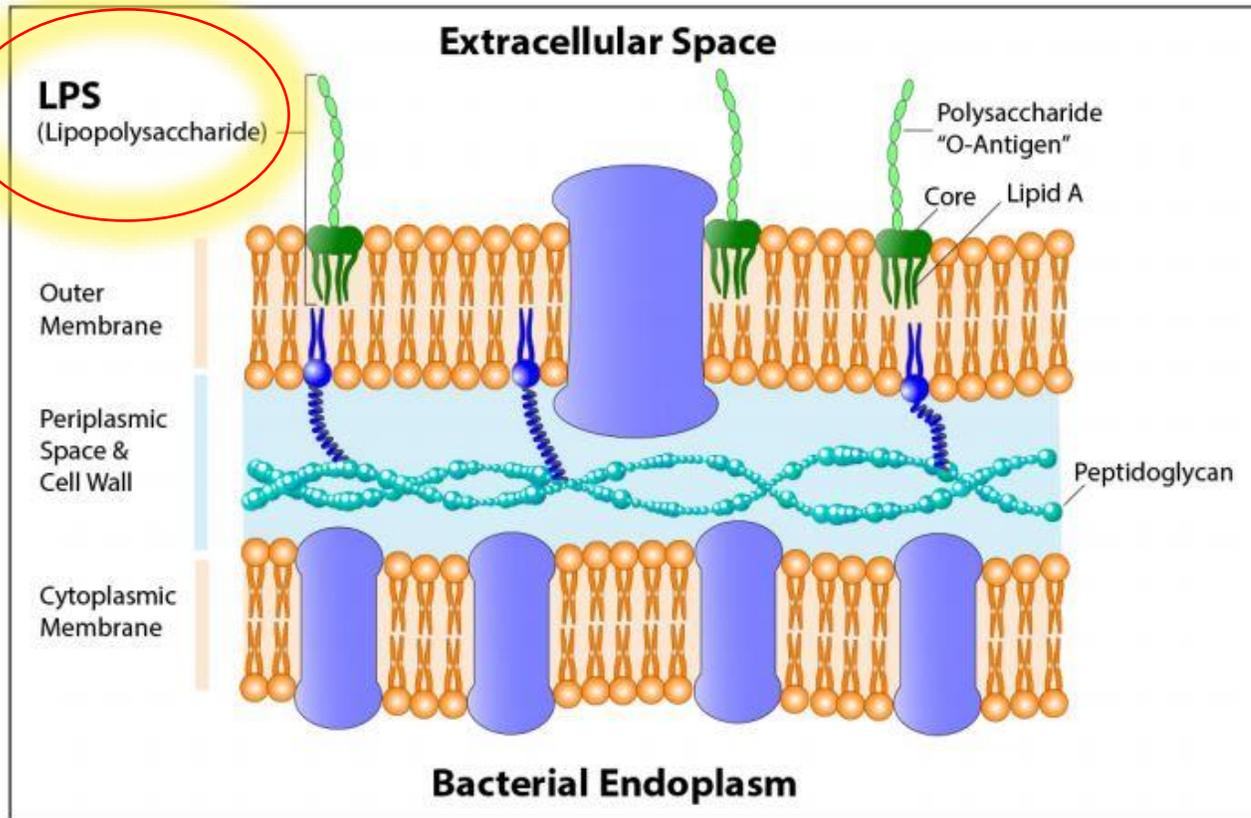


Interagem fortemente com os fosfolipídeos e  
desorganizam a estrutura das membranas celulares



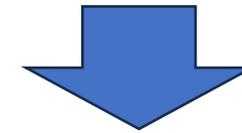
A permeabilidade da membrana modifica-se  
imediatamente em contato com o fármaco

Além disso...



Parede celular de bactérias gram-negativas

A polimixina B liga-se à porção lipídica A da endotoxina (lipopolissacarídeo da **membrana externa das bactérias gram-negativas**) e inativa essa molécula

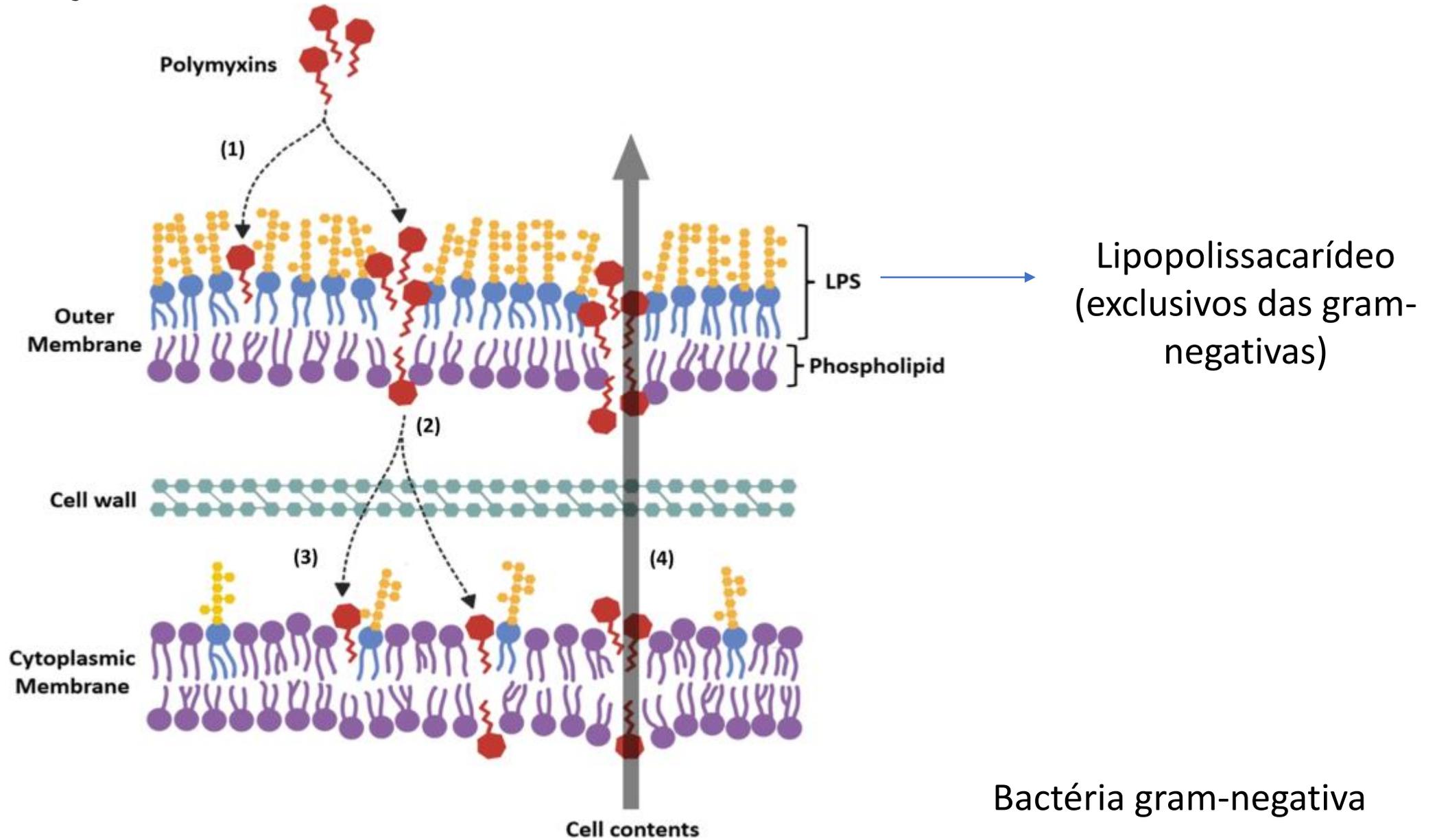


A polimixina B atenua as consequências fisiopatológicas da liberação de endotoxinas

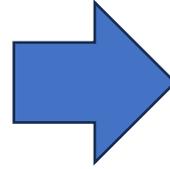


O lipopolissacarídeo é uma endotoxina que provoca uma forte resposta por parte de sistemas imunitários

# Mecanismo de ação



A resistência às polimixinas entre espécies normalmente sensíveis é rara



Provavelmente graças ao uso mínimo destes fármacos por muitos anos

- Porém, o surgimento de resistência bacteriana foi documentado
- A resistência pode surgir em bactérias cuja parede celular impede o acesso do fármaco à membrana plasmática

## Farmacocinética

- Nem a polimixina B nem a E (colistina) são absorvidas quando administradas por via oral (uso oral: apenas desinfecção do trato gastrintestinal);
- Pouco absorvidas pelas mucosas e pelas superfícies de grandes queimaduras;
- São depuradas pelos rins, sendo necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal

## Uso terapêutico (tópico)



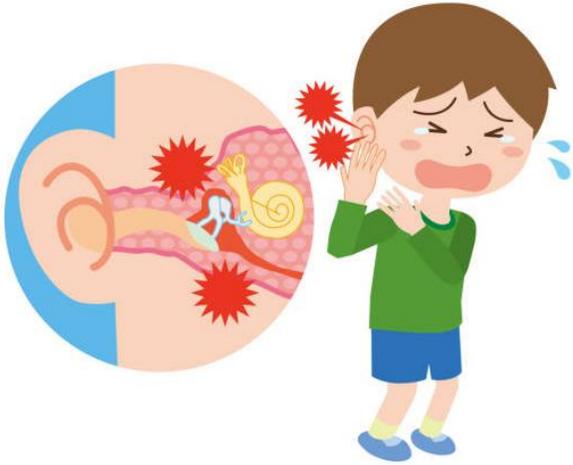
- A polimixina B está disponível para uso oftálmico, ótico (ouvido) e tópico (pomadas) em combinação com vários outros compostos (outro antibiótico como a trimetoprima, corticoide, anestésico local, etc);

- A colistina está disponível em gotas óticas;



- Infecções da pele, das mucosas dos olhos e do ouvido causadas por microrganismos sensíveis à polimixina B respondem à aplicação local de pomadas ou em solução;





- A otite externa, frequentemente causada por Pseudomonas, pode ser curada pelo uso tópico do fármaco;

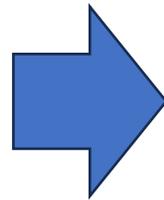


- A P. aeruginosa é causa comum de infecção de úlceras de córnea;
- Aplicação local ou injeção subconjuntiva de polimixina B é quase sempre curativa.

## Uso terapêutico (sistêmico)

A colistina está disponível como sulfato de colistina para uso oral e como colistimetato sódico para administração parenteral (intravenosa)

Em decorrência do surgimento de resistência a diversos fármacos

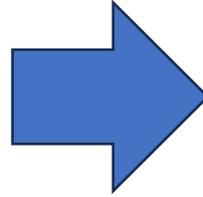


Houve um ressurgimento no uso sistêmico de polimixinas, apesar de sua toxicidade por esta via

Uso em terapia de salvamento para tratamento de infecções causadas por microrganismos multiresistentes

## Efeitos adversos

A polimixina B aplicada à pele intacta ou desnuda ou às mucosas não provoca reação sistêmica



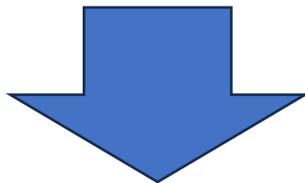
Devido à ausência quase completa de absorção do fármaco nesses locais

A hipersensibilização é rara com a aplicação tópica

Neurotoxicidade e nefrotoxicidade

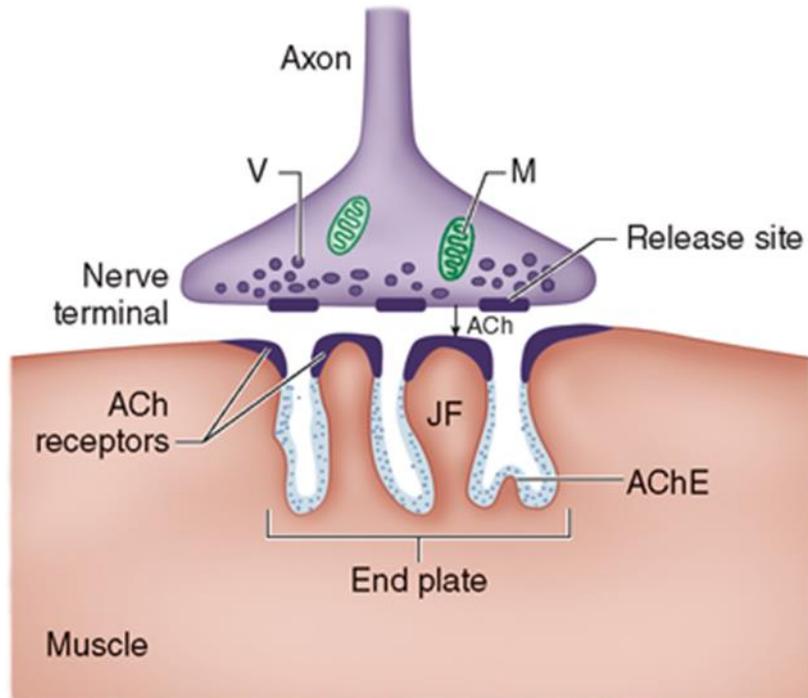


Devido à nefrotoxicidade, não deve ser administrada com aminoglicosídeos

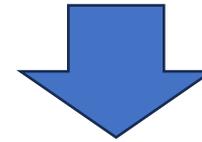


Por conta destes efeitos colaterais, são utilizados sistemicamente como último recurso

## Efeitos adversos



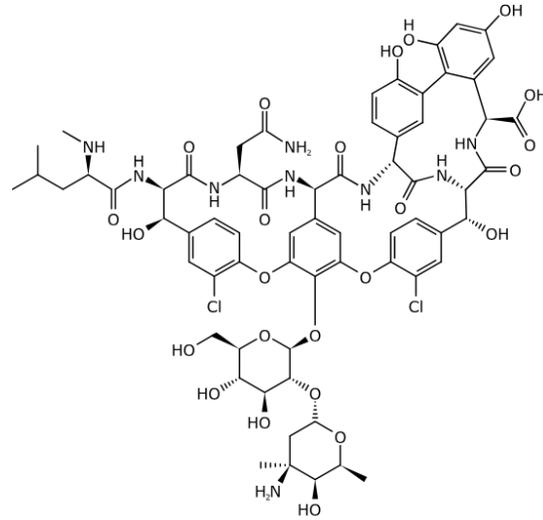
Interferem na neurotransmissão  
da junção neuromuscular



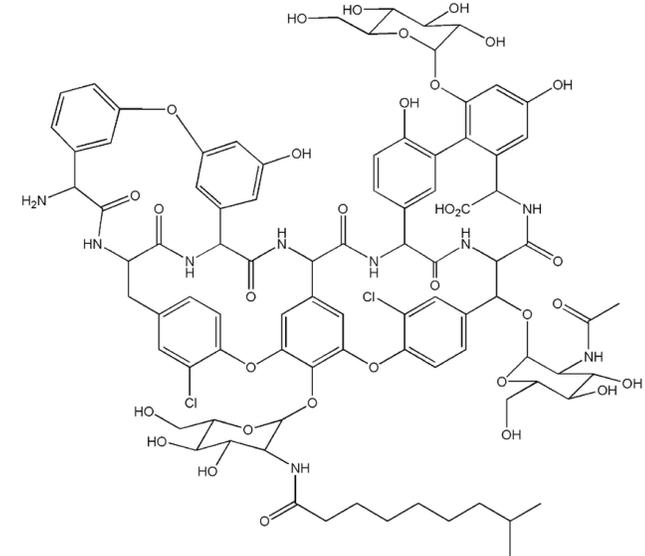
Resultando em fraqueza muscular e apneia

**Reações neurológicas:** parestesias, vertigem e fala arrastada

# Glicopeptídeos



Vancomicina



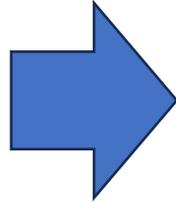
Teicoplanina

Similares do ponto de vista da:

- Estrutura química;
- Mecanismo de ação;
- Espectro de atividade;
- Via de eliminação (principalmente renal).

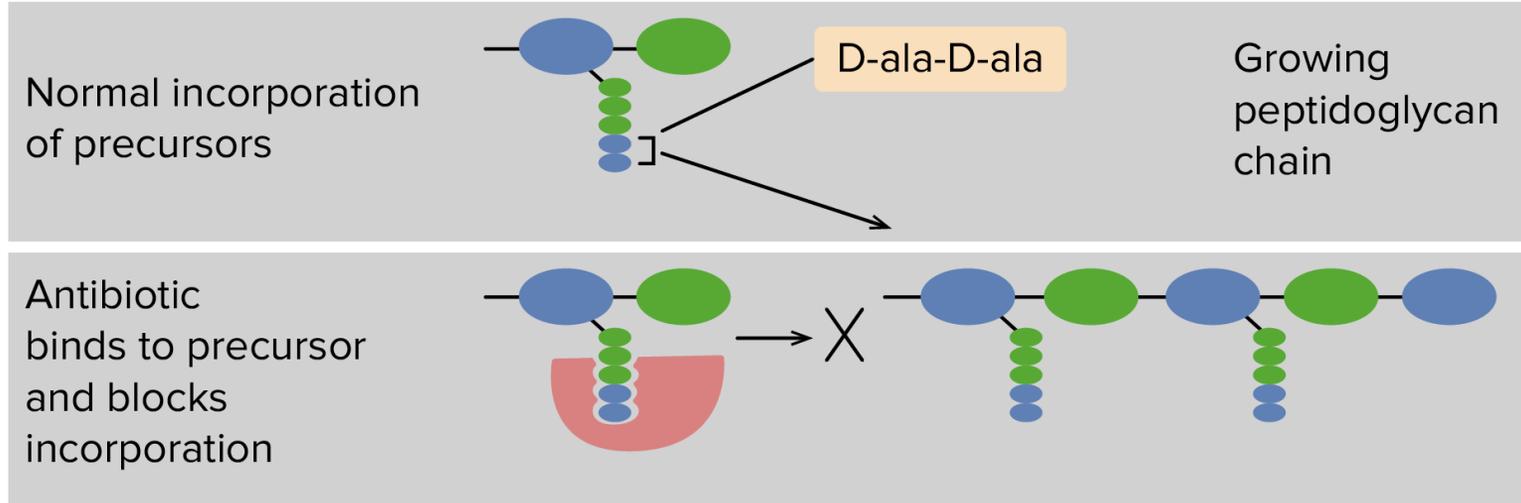
## Mecanismo de ação

Inibem a síntese da parede celular de bactérias sensíveis



Através de sua ligação de alta afinidade à extremidade terminal D-alanina-D-alanina de unidade precursora da parede celular

# Mecanismo de ação



Ligação de alta afinidade à extremidade terminal D-alanina-D-alanina de unidade precursora da parede celular



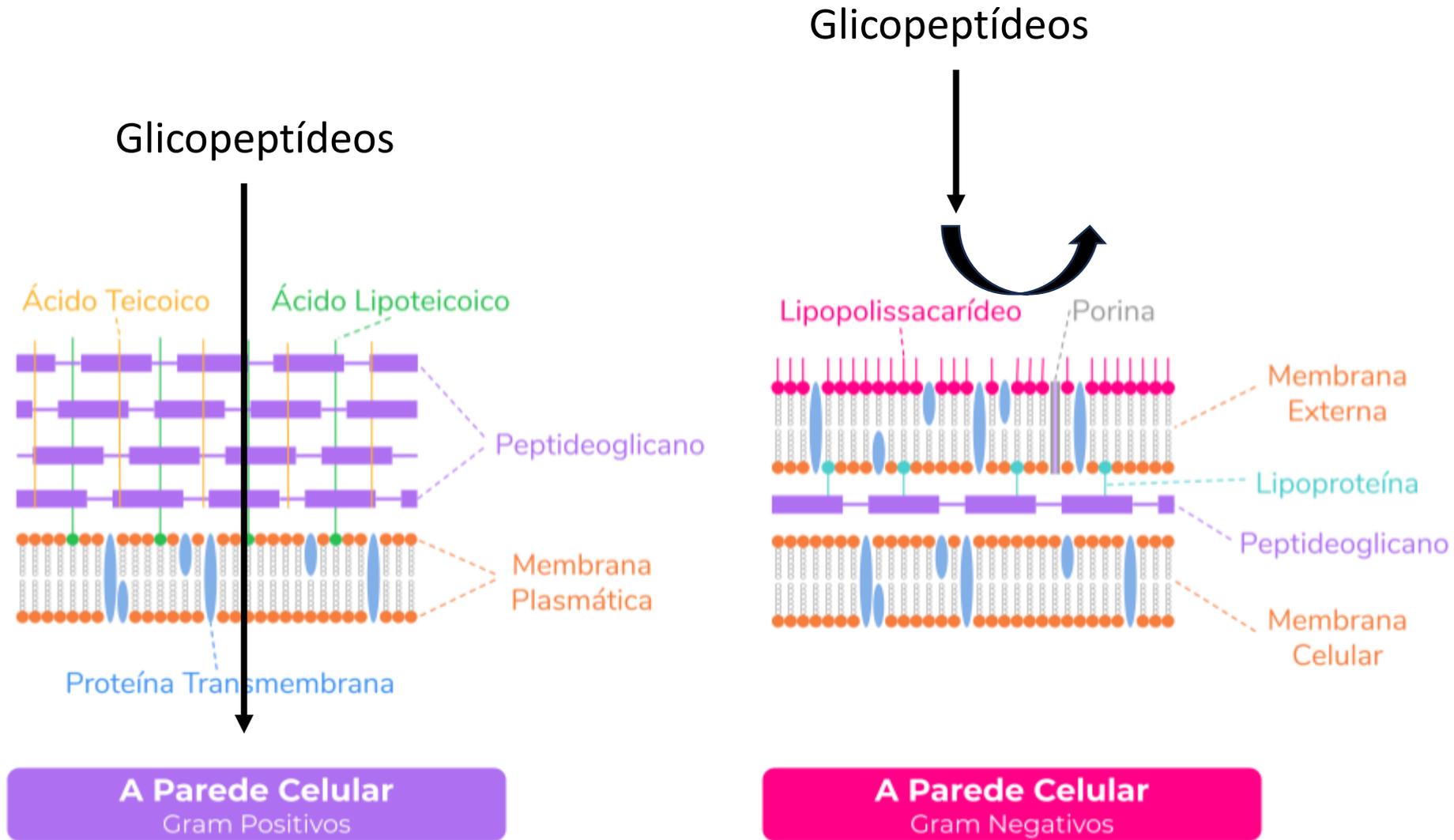
Inibindo a polimerização de peptidoglicanos



Inibição do crescimento e morte celular



Em virtude de seu tamanho molecular, são incapazes de penetrar na membrana externa de bactérias gram-negativas



## Farmacocinética

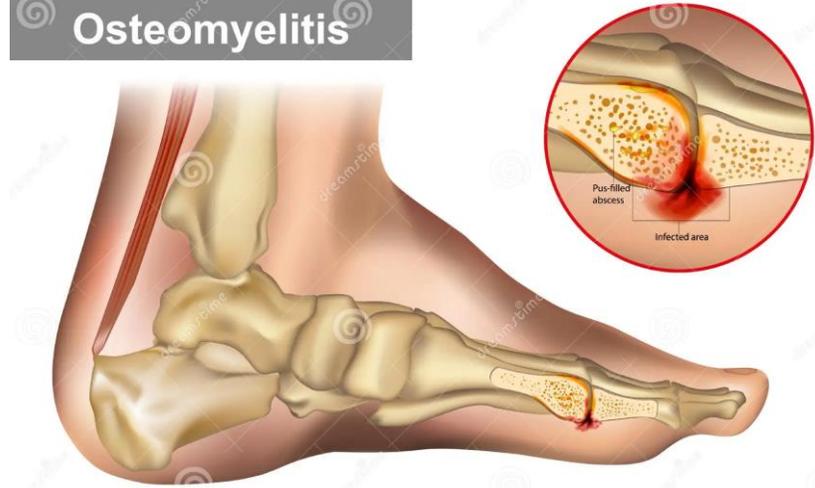
- A vancomicina é pouco absorvida após administração oral (via oral pode ser usada para tratar infecção gastrintestinal por *Clostridium difficile*);
- Deve ser administrado por via intravenosa, nunca por via intramuscular;
- A teicoplanina pode ser administrada tanto por via intravenosa quanto intramuscular;
- Ligação plasmática de 30%;
- A vancomicina aparece em vários líquidos corporais, incluindo LCR (quando as meninges estão inflamadas, 7-30%), bile, líquidos pleural, pericárdio, sinovial e ascítico);
- A teicoplanina liga-se altamente às proteínas plasmáticas (90-95%);

## Farmacocinética

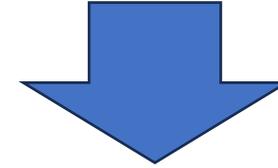
- 90% da vancomicina injetada é excretada por filtração glomerular;
- Meia-vida de eliminação de 6 h;
- Há acúmulo de fármaco em casos de comprometimento renal, devendo-se, nestes casos, ajustar a dose (a medida das concentrações plasmáticas podem ajudar no ajuste da dose);
- A teicoplanina tem uma meia-vida bastante longa (100 h, em pacientes com função renal normal);

## Uso terapêutico

### Osteomyelitis

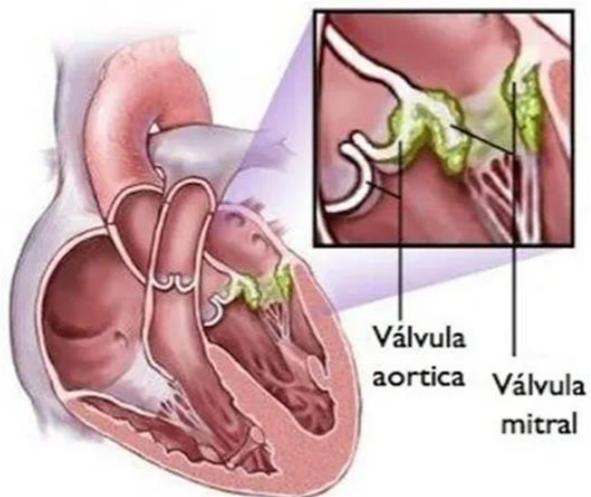


- Tem sido usadas para tratar uma ampla variedade de infecções...



Como a osteomielite e endocardite, causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

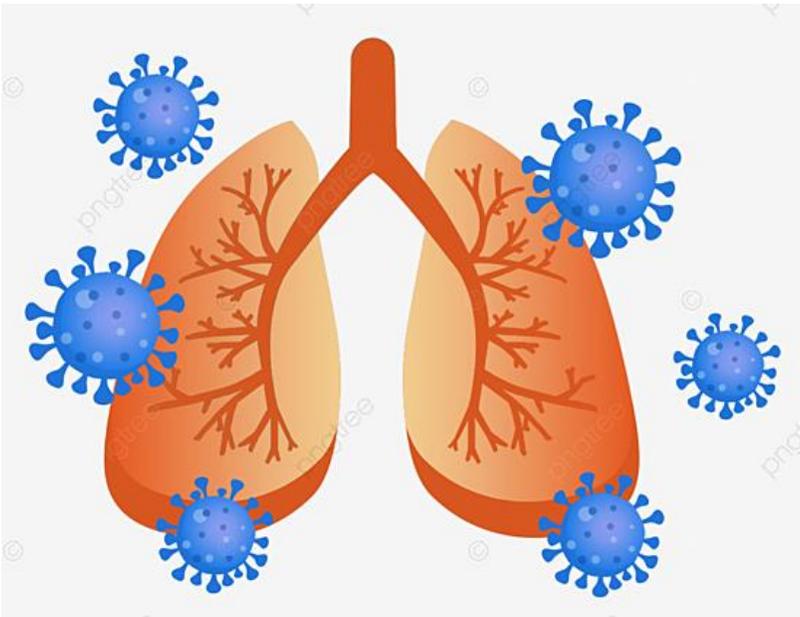
### Endocardite



## Uso terapêutico



- Vancomicina: infecções de bactérias gram-positivas cutâneas, de tecidos moles e ósseos/articulares;



- Infecções do trato respiratório: a vancomicina é empregada no tratamento de pneumonia quando há suspeita de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.



Como a penetração de vancomicina é relativamente baixa em tecido pulmonar, uma dose mais agressiva se faz necessária;

## Uso terapêutico



- Infecções do SNC: a vancomicina é usada no tratamento de meningite causada pelo *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina;

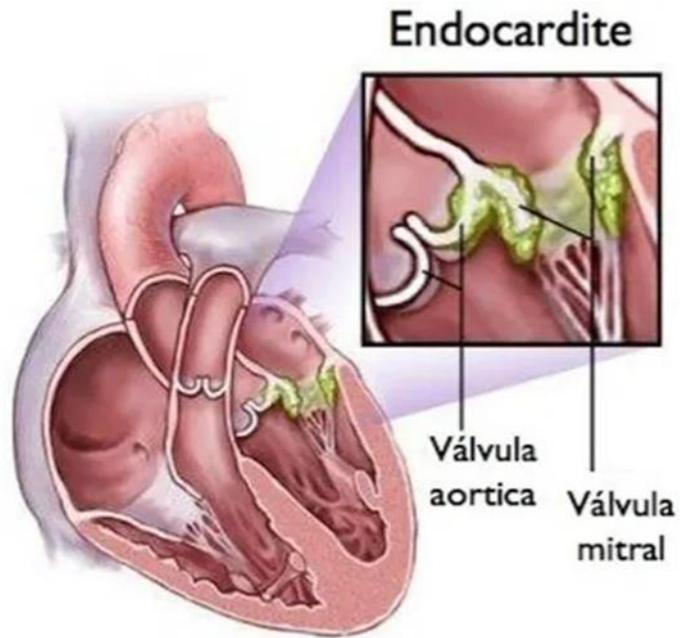
- Sua penetração através das meninges inflamadas é modesta e inadequada

Portanto...

É necessária a administração de doses mais agressivas

- Também usada no tratamento de meningite hospitalar causada, quase sempre, por estafilococos;

## Uso terapêutico



- Vancomicina é terapia-padrão para endocardite estafilocócica

Porém, apenas quando...

O microrganismo é resistente à meticilina ou quando o paciente tem alergia grave à penicilina

## Efeitos adversos

- Hipersensibilidade: exantemas cutâneos maculares e anafilaxia

Vancomicina: “Síndrome do homem vermelho”



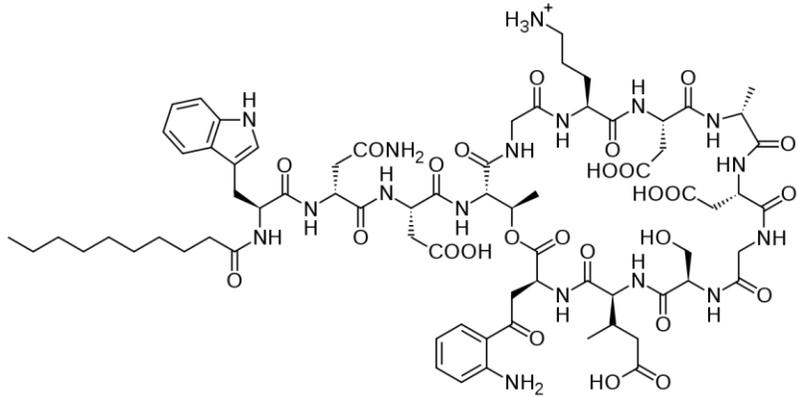
Indução da liberação de histamina pelos mastócitos



Reação idiossincrática anafilactóide, envolvendo rubor, e coceira em face e metade superior do tronco e, ocasionalmente, dor torácica, espasmos musculares, hipotensão, dispneia, angioedema, depressão cardiovascular e, em casos raros, parada cardíaca

- Ototoxicidade reversível (ocorre com concentrações excessivamente elevadas dos fármacos glicopeptídeos) e nefrotoxicidade reversível (regimes mais agressivos de tratamento)

# Lipopeptídeos (Daptomicina)



Daptomicina

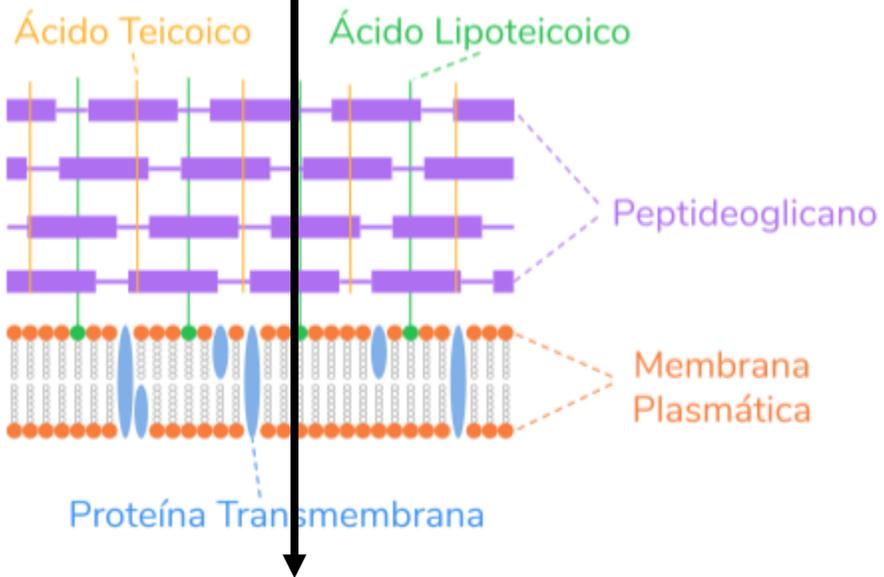
Antibiótico lipopeptídico

Molécula descoberta à décadas...

Seu interesse ressurgiu por conta da necessidade de antibióticos eficazes contra bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina

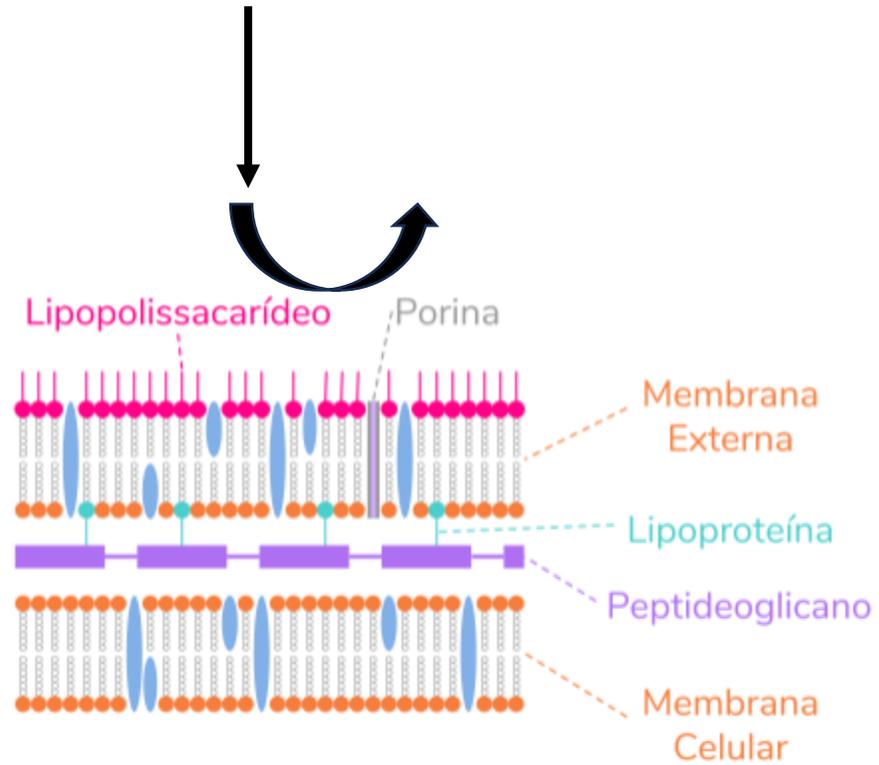
É uma molécula polar lipofílica

Daptomicina



A Parede Celular  
Gram Positivos

Daptomicina

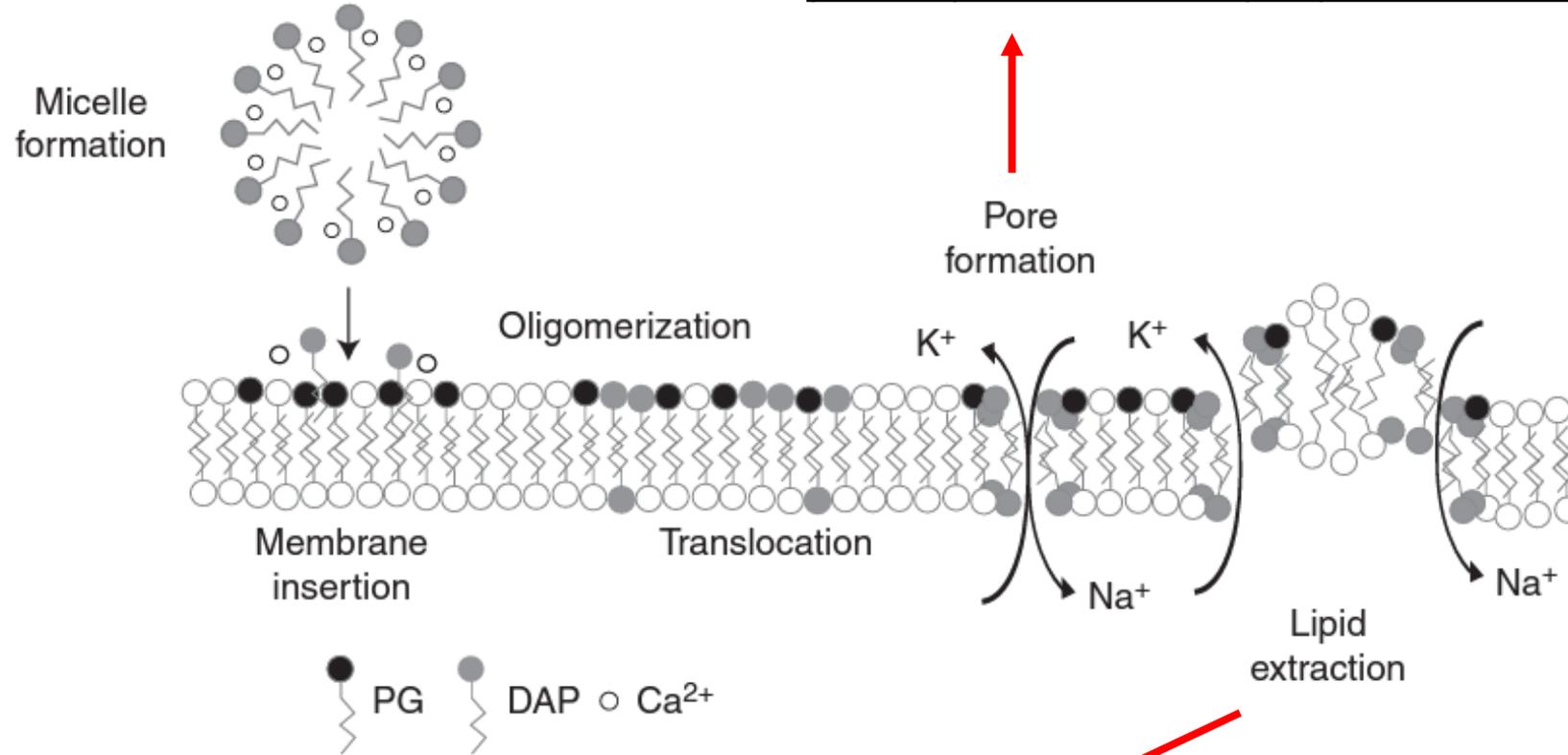


A Parede Celular  
Gram Negativos



## Mecanismo de ação

Esses complexos então se alinham em lados opostos da membrana para formar um canal de poros permeável a pequenos cátions



DAP: Daptomicina

Perturbar a integridade da membrana extraíndo lipídios e levando ao vazamento de íons

O que resulta na morte celular bacteriana

## Resistência à daptomicina

 Há registros de resistência bacteriana no tratamento de infecções cutâneas com a daptomicina

 Foi relatado também resistência bacteriana ao fármaco no tratamento de infecções de localização profunda (osteomielite, endocardite, infecções de materiais de prótese)

Embora os mecanismos de resistência ainda não tenham sido completamente caracterizados...

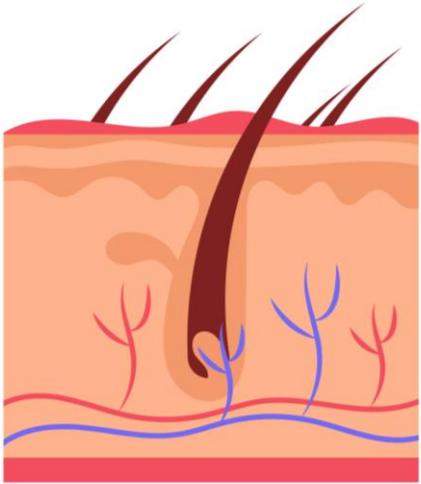


Foram detectadas mutações genéticas envolvendo alterações na parede celular

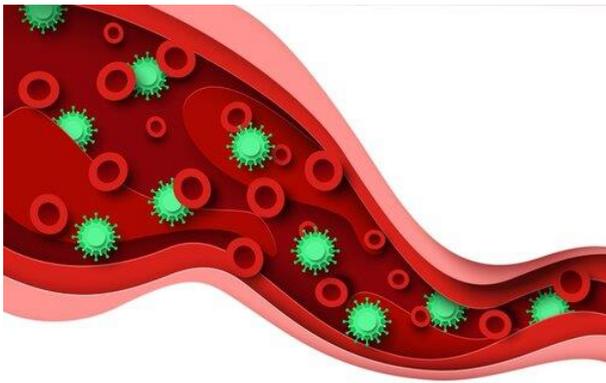
## Farmacocinética

- É pouco absorvida por via oral e só deve ser administrada por via intravenosa;
- Sua toxicidade muscular impede a administração intramuscular;
- Ligação de 92% à albumina;
- Meia-vida sérica de 8-9 h em indivíduos normais, permitindo uma dose única ao dia;
- 80% é excretado na urina;

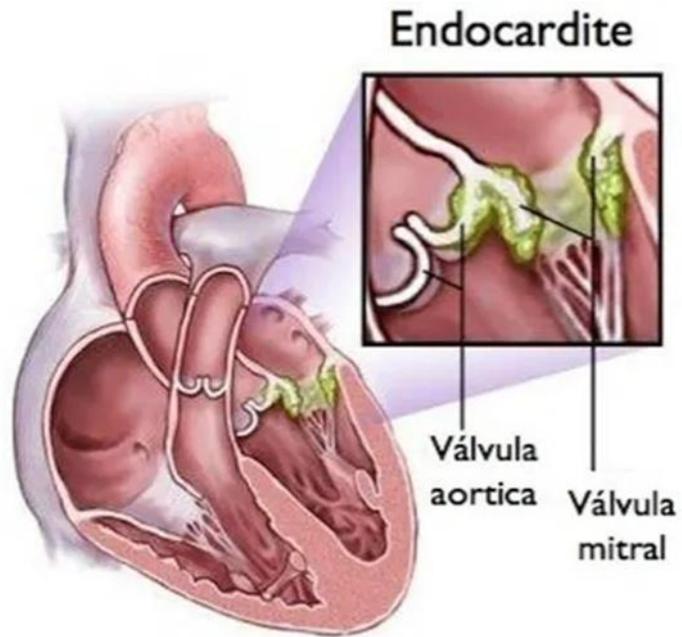
## Uso terapêutico



- Indicada para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles (vasos sanguíneos, vasos linfáticos, músculos, tecido gorduroso, tendões, nervos e os tecidos sinoviais);



- Indicada para tratamento de bacteriemia complicada (bactérias presentes na corrente sanguínea);



- Endocardite;

- Sua eficácia é comparável à da vancomicina ou das penicilinas semissintéticas;

- Doses bem elevadas parecem ser bem toleradas;

## Efeitos adversos

A principal toxicidade da daptomicina consiste em lesão reversível do músculo esquelético

